

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 25 August 2000 (25.08.00)	
International application No. PCT/DE99/04112	Applicant's or agent's file reference PCT/MDC 9818
International filing date (day/month/year) 22 December 1999 (22.12.99)	Priority date (day/month/year) 24 December 1998 (24.12.98)
Applicant WALLUKAT, Gerd et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

20 July 2000 (20.07.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer</p> <p>Christelle Croci</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCT/MDC 9818	WEITERES VORGEHEN Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/12/1999	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 24/12/1998
--	---	--

Anmelder

MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN et al.

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K14/705 C07K16/28 A61K38/17 A61K39/395 G01N33/68
A61P37/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K A61K G01N A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 18, 3. Mai 1999 (1999-05-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 232600, FU, MICHAEL LX ET AL: "Immunohistochemical localization of angiotensin II receptors (AT1) in the heart with anti-peptide antibodies showing a positive chronotropic effect" XP002140152 Zusammenfassung & RECEPT. CHANNELS (1998), 6(2), 99-111 , 1998, --- -/--	1-5, 14

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Juni 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fuhr, C

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 20, 18. Mai 1998 (1998-05-18) Columbus, Ohio, US; abstract no. 240905, POPKOV, MIKHAIL ET AL: "Multidrug-resistance drug-binding peptides generated by using a phage display library" XP002140153 Zusammenfassung & EUR. J. BIOCHEM. (1998), 251(1/2), 155-163, 1998, ----	1
X	WO 94 25482 A (EVANS HERBERT J ;KINI R MANJUNATHA (SG)) 10. November 1994 (1994-11-10) siehe Seq.-ID 105 Seite 37, Zeile 26 -Seite 38, Zeile 7 ----	1,2,6
X	G. SCHNEIDER ET AL.: "Peptide design by artificial neural networks and computer-based evolutionary search" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, Bd. 95, 13. Oktober 1998 (1998-10-13), Seiten 12179-12184, XP002140151 WASHINGTON US Seite 12179, rechte Spalte, letzter Absatz -Seite 12181, rechte Spalte, Absatz 1; Abbildung 1 ----	1,6, 8-13,20
P,X	DE 198 26 442 A (AFFINA IMMUNTECHNIK GMBH) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) das ganze Dokument -----	1,6, 8-13,20

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/04112

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9425482	A	10-11-1994	AU 6770794 A	21-11-1994
			CA 2161108 A	10-11-1994
			US 5952465 A	14-09-1999
			US 5965698 A	12-10-1999
			US 5948887 A	07-09-1999
			US 5928896 A	27-07-1999
<hr/>				
DE 19826442	A	09-12-1999	AU 5150499 A	20-12-1999
			WO 9962933 A	09-12-1999
<hr/>				

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07K 7/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/39154 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 2000 (06.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/04112 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1999 (22.12.99) (30) Prioritätsdaten: 198 60 320.7 24. Dezember 1998 (24.12.98) DE 199 54 305.4 11. November 1999 (11.11.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WALLUKAT, Gerd [DE/DE]; Wolkensteinstrasse 4, D-13129 Berlin (DE). HOMUTH, Volker [DE/DE]; Pestalozzistrasse 39, D-16321 Schönow (DE). LUFT, Friedrich [DE/DE]; Karower Strasse 22, D-16341 Schwanebeck (DE). (74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: PEPTIDES OF THE AT ₁ RECEPTOR AND THEIR USE FOR PREECLAMPSIA AND MALIGN HYPERTENSION (54) Bezeichnung: PEPTIDE DES AT ₁ -REZEPTORS UND IHRE VERWENDUNG BEI PRÄEKLAMPSIE UND MALIGNER HYPERTONIE (57) Abstract <p>The invention relates to peptides of the AT₁ receptor and their use for eliminating specifically binding, cell-physiologically active, pathological antibodies in preeclampsia. The inventive peptides are further used for the diagnosis of preeclampsia. According to the invention, peptides having the sequence AFHYESQ, AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN or ENTNIT are preferred.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft Peptide des AT₁-Rezeptors und ihre Verwendung zur Elimination von spezifisch bindenden, zellphysiologisch aktiven, pathologischen Antikörpern bei Präeklampsie sowie für ihren diagnostischen Nachweis. Bevorzugt sind Peptide mit der Sequenz AFHYESQ, AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Peptide des AT₁-Rezeptors und ihre Verwendung bei Präeklampsie und maligner Hypertonie

Die Erfindung betrifft Peptide des AT₁-Rezeptors und deren Verwendung und ihrer Folgeprodukte in antigenen und immunogenen Mitteln bzw. Testkits, insbesondere zur Elimination von spezifisch bindenden, zellphysiologisch aktiven, pathologischen Antikörpern bei Präeklampsie sowie für ihren diagnostischen Nachweis. Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Nachweis von Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörpern in biologischen Flüssigkeiten.

Das Immunsystem ist ein essentieller Bestandteil bei allen tierischen Lebewesen. Bei den Säugetieren dient es insbesondere zur Abwehr von Mikroorganismen, zur Geweberegeneration und zur Vernichtung von Tumorzellen. In der klassischen Immunologie wird unterschieden zwischen einer zellulären und einer humoralen Immunabwehr. Darunter versteht man zwei unterscheidbare, aber miteinander kooperierende Systeme, die letztlich das Immunsystem darstellen.

Es existieren eine Reihe von Krankheiten, die als Autoimmunerkrankungen bezeichnet werden. Bei solchen Krankheiten richtet sich das Immunsystem bei den Betroffenen gegen sich selbst. Zu den vorwiegend zellvermittelten Autoimmunerkrankungen gehören Multiple Sklerose und Diabetes Typ I. Eine zweite Gruppe machen die antikörpervermittelten Autoimmunerkrankungen aus. Zu ihnen zählt beispielsweise Rheuma oder auch die seltener vorkommenden Autoimmunerkrankungen wie Myasthenia gravis oder Lupus erythematosus.

Die Pathogenese der meisten Autoimmunerkrankungen ist unbekannt. Es gibt verschiedene Hypothesen und Modelle, wie man die Entstehung von Autoimmunerkrankungen erklären kann. Ein Erklärungsmodell stellt beispielsweise das antigene/molekulare Mimikry dar. Hierbei geht man davon aus, daß Mikroorganismen, z. B. Viren oder Parasiten sich mit bestimmten Molekülen ausstatten, die vom wirtseigenen Immunsystem nicht erkannt werden und es unterlaufen. Werden sie allerdings als fremd erkannt und gegen sie Antikörper induziert und produziert, erkennen diese Antikörper ähnliche körpereigene Strukturen.

Es gehört zum Wesen von Autoimmunerkrankungen bzw. Autoantikörpern, daß sie an körpereigene Zellen und Gewebe binden. Hierbei kann entweder das zelluläre Immunsystem und das Komplementsystem aktiviert werden, welches dann vor Ort

pathogene Reaktionen im Gewebe – z. B. chronische Entzündungen – auslöst oder aber es kommt zu einer pathologischen Fehlfunktion der Zellen, an denen die Autoantikörper gebunden haben.

Als ein klassisches Beispiel hierfür kann die Dilatative Cardiomyopathie gelten. Bei dieser Autoimmunerkrankung bildet der Organismus fehlerhaft Autoantikörper, die an ein definiertes Epitop des β_1 -adrenergen Rezeptors binden. Diese Autoantikörper erzeugen in biologischen Tests an Ratten-Cardiomyozyten in der Zellkultur (Diese Zellen haben einen nahezu identischen β_1 -adrenergen Rezeptor auf der Oberfläche) eine Erhöhung der Pulsationsrate. Man spricht hier von einer pharmakoaktiven, dem Adrenalin ähnlichen Wirkung, der Autoantikörper.

Die Dilatative Cardiomyopathie ist eine Autoimmunerkrankung, die unbehandelt zu einer starken Beeinträchtigung der Herzleistung durch Reduktion der Pumpleistung bei gleichzeitiger Ausdehnung des Herzmuskelgewebes durch Infiltrate führt. Werden allerdings in den Vorstufen der Erkrankung dem Patienten durch eine Blutwäsche die Antikörper aus dem Blut entfernt, kommt es im Laufe eines Jahres zu einer Regeneration des Herzmuskels und zu einer drastischen Verbesserung der Herzmuskelleistung, die beinahe wieder die Werte von gesunden Personen erreicht.

Offensichtlich kann also durch die Elimination der pathologischen Antikörper aus dem Blutkreislauf – und nichts anderes geschieht bei der Entfernung der Gesamtimmunglobuline – die Regeneration des Herzmuskels eingeleitet werden.

Ähnlich ist die Situation bei der Präeklampsie.

Die Präeklampsie ist eine schwangerschaftsspezifische Hochdruckform und zählt zu den wichtigsten Ursachen von mütterlichen Todesfällen während der Schwangerschaft und unter der Geburt. Eine noch größere Bedeutung hat die Präeklampsie für das Schicksal der Frucht, das heißt sie ist verantwortlich für Frühgeburtlichkeit, Wachstumsretardierung und perinatale Sterblichkeit.

Obwohl in den letzten Jahren zahlreiche Erkenntnisse gewonnen wurden, sind die Ursachen dieses Krankheitsbildes weiterhin nicht geklärt. Die einzige kausale Therapie ist die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft. Dies ist jedoch bei frühem Auftreten der Krankheitssymptome, das heißt insbesondere vor der 20. Schwangerschaftswoche, kaum mit dem gesunden Überleben des Kindes vereinbar. Auf der anderen Seite kann jeder Tag der Verlängerung einer Schwangerschaft in

dieser kritischen Zeitspanne die kindlichen Überlebenschancen verbessern. Beste Voraussetzungen, dieses Ziel zu erreichen, bieten eine frühzeitige Erkennung (Diagnose) der Entwicklung einer Präeklampsie und darauf aufbauende Überwachungs- und Behandlungsverfahren (Immunglobulinadsorption)

Die Aufgabe der Erfindung bestand deshalb darin, Substanzen zu finden, die bei Präeklampsie und maligner Hypertonie den Nachweis von pathologischen Antikörpern zu ermöglichen und dafür entsprechende Systeme bereitzustellen. Eine weitere Aufgabe besteht darin, die Elimination solcher Antikörper aus dem Blut zu ermöglichen.

Die Erfindung wird gemäß den Ansprüchen realisiert, die Unteransprüche sind Vorzugsvarianten.

Die Erfindung beruht auf dem erstmaligen Nachweis, daß Patientinnen mit Präeklampsie spezifische Antikörper gegen blutdruckwirksame Angiotensin-AT₁-Rezeptoren aufweisen. Bei Frauen mit normaler Schwangerschaft traten diese Antikörper nicht auf, ebenso nicht bei Schwangeren mit einer chronischen Hypertonie, das heißt einer schwangerschaftsunabhängigen Hypertonie. Die beobachteten Angiotensin-II-AT₁-Rezeptor-Antikörper führen zu einer Aktivierung des AT₁-Rezeptors, die wahrscheinlich mitverantwortlich ist für gefährdende Blutdruckerhöhungen und eine akute Durchblutungsverschlechterung lebenswichtiger mütterlicher und kindlicher Organe.

Bei Patientinnen mit dieser Erkrankung läßt sich aus dem Plasma eine Immunglobulinfraktion isolieren, welche Autoantikörper enthält, die an den Angiotensin-1 Rezeptor binden und darüber die Zelle aktivieren. Fügt man - in vitro - dem Zellkultursystem Peptide des AT₁-Rezeptors hinzu, welche die Bindungsstelle für die Antikörper darstellen, läßt sich der pathologische Effekt der Autoantikörper aufheben. Ähnliches ist möglich durch die Verwendung funktionsanaloger Peptide, vorzugsweise mit der Aminosäuresequenz AFHYESQ, AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT.

Überraschend ist, daß dieselben Epitopstrukturen, wenn sie an eine Festphase gebunden sind, aus dem Blutplasma von den Patientinnen die Antikörper eliminieren, die für den pathologischen Effekt zuständig sind.

Ein wesentlicher Teil der Erfindung ist damit die Bereitstellung von Aminosäuresequenzen in Form von Peptiden, die pathologische Autoantikörper aus dem Plasma von Patientinnen mit Präeklampsie erkennen, binden und eliminieren.

Serumproben von Patienten mit Präeklampsie enthalten Autoantikörper, die gegen den Angiotensin-II-AT₁-Rezeptorsubtyp gerichtet sind. In einem Bioassay entfalten diese Antikörper einen positiv chronotropen Effekt. Dieser Effekt wird wie der des Angiotensin II durch den subtypselektiven AT₁-Rezeptorblocker Losastan unterbunden. Alpha- und beta-adrenergene Antagonisten und der AT₂-Rezeptorblocker PD 123319 waren ohne Einfluß.

Es wurde überraschend festgestellt, daß die Antikörper ein Epitop auf der zweiten extrazellulären Schleife des AT₁-Rezeptors erkennen und daß sie mit Hilfe von Peptiden, die dieser Schleife entsprechen, neutralisiert bzw. affinitätschromatographisch gereinigt werden können. Das Epitop ist durch die Aminosäuresequenz AFHYESQ charakterisiert. Ferner gehören auch funktionsanaloge Peptide mit der Aminosäuresequenz AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT zum Umfang der Erfindung.

Gegenstand der Erfindung sind somit Peptide, die das die physiologisch aktiven Autoantikörper bindende Epitop des AT₁-Rezeptors enthalten, vorzugsweise bestehend aus 5 bis 10 Aminosäuren sowie ihre Varianten, die ein Epitop bilden und Autoantikörper binden können, die bei Präeklampsie vorkommen.

Bevorzugt sind Peptide, die ganz oder teilweise die SEQ ID Nr. 1 AFHYESQ enthalten.

Die Peptide werden nach an sich bekannten Verfahren durch Aufbau der Aminosäuren synthetisiert oder gentechnisch hergestellt.

Erfindungsgemäße Antikörper, die gegen das Epitop des AT₁-Rezeptors gerichtet sind, sind dadurch gekennzeichnet, daß sie diese Peptide erkennen. Bevorzugt erkennen sie das Peptid der SEQ ID Nr. 1 bzw. seine Varianten. Weitere Antikörper erkennen die Peptide mit der Aminosäuresequenz AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT. Sie werden nach an sich bekannten Verfahren durch Immunisierung von Kleinsäugetieren oder Immunisierung von Milzzellen in vitro mit den erfindungsgemäßen Peptiden hergestellt.

Anwendung finden die Antikörper in verschiedenen Bio-Assays, immunologischen Nachweissystemen und ELISA-Testsystemen.

Weiterhin betrifft die Erfindung antigene Mittel zum Nachweis von Präeklampsie, die mindestens ein erfindungsgemäßes Peptid vorzugsweise das Peptid der SEQ ID Nr. 1 bzw. auch Peptide mit der Aminosäuresequenz AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT, enthalten. Sie reagieren mit den bei Präeklampsie vorkommenden spezifischen Antikörpern gegen blutdruckwirksame Angiotensin-AT₁-Rezeptoren. Ggf. sind die antigenen Mittel an verschiedene Träger gebunden, wie z.B. aktivierte Sepharosen, Zellulosen oder Polystyrolträger.

Eine weitere Verwendung der erfindungsgemäßen Peptide besteht in immunogenen Mitteln. Diese enthalten mindestens ein Peptid, vorzugsweise das Peptid der SEQ ID Nr. 1 bzw. auch Peptide mit der Aminosäuresequenz AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT, die die Produktion von Antikörpern, die fähig sind, Autoantigene bei Präeklampsie zu erkennen, induzieren.

Außerdem wird durch die Erfindung ein Testkit zur Bestimmung von Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörpern zum Nachweis von Präeklampsie bereitgestellt.

Der Testkit umfaßt

- mindestens ein erfindungsgemäßes Peptid ggf. an eine feste Phase gebunden
- einen Puffer
- ein spezifisches Konjugat nebst Enzym
- eine Waschlösung
- die Substratlösung zum Nachweis der Enzymreaktion
- und eine Stopplösung

Der Bio-Assay umfaßt

- spontan pulsierende neonatale Kardiomyocyten in Primärkultur oder
- aus undifferenzierten embryonalen Stammzellen differenzierte Kardiomyocyten
- in einem Kulturmedium

Durch Entwicklung des neuen Testkits auf der Basis der erfindungsgemäßen Peptide lassen sich der Nachweis von Präeklampsie und Verlaufsbeurteilungen einfach und schnell durchführen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zum Nachweis von Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörpern in biologischen Flüssigkeiten. Die zu untersuchende Probe wird mit mindestens einem erfindungsgemäßen Peptid oder mit einer Verbindung dieser Peptide mit einem Trägermaterial unter solchen Bedingungen in Kontakt gebracht, die eine Antigen-Antikörper-Reaktion zulassen. Der Nachweis wird anschließend mittels an sich bekannter chemischer oder physikalischer Methoden durchgeführt.

Die Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörper konnten in allen bisher untersuchten Seren von Patienten mit Präeklampsie nachgewiesen werden. Die Antikörper erscheinen nach der 20. Schwangerschaftswoche und verschwinden nach der Entbindung relativ schnell. Die Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörper wurden nicht bei normalen Schwangerschaften bzw. bei schwangeren Hypertonikerinnen nachgewiesen.

Da sich die Antikörper in in vitro Tests wie der Agonist Angiotensin II verhalten, kommt diesen Antikörpern eine Rolle in der Pathogenese oder Präeklampsie zu. Da sie in allen untersuchten Präeklampsieseren nachweisbar sind, sind sie als diagnostische Marker von Bedeutung.

Als Bioassay wurden kultivierte neonatale Rattenherzzellen eingesetzt. Diese Zellen entwickeln eine rhythmische spontane Pulsation und reagieren auf eine Angiotensin-II-Stimulierung mit einer Steigerung der Schlagfrequenz.

Der Nachweis dieser AT₁-Rezeptor-Antikörper dient erfindungsgemäß sowohl der Früherkennung einer Präeklampsie als auch als Grundlage für neuartige Therapieverfahren.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch therapeutische Mittel gegen Präeklampsie, die diese Peptide enthalten, da die Entfernung der Angiotensin-AT₁-Rezeptor-Antikörper aus dem mütterlichen Blut (zum Beispiel mittels spezifischer oder unspezifischer Immunadsorption) zu einer Besserung des klinischen Bildes führt oder zumindest eine Progredienz verhindern kann, was mit einer Verminderung der mütterlichen Gefährdung und insbesondere mit einer deutlichen Verbesserung der kindlichen Überlebenschancen verbunden ist.

Die spezifische Immunglobulinadsorption wird durchgeführt an einer Säule, an der sich Peptide befinden, in denen mindestens die Antikörper-bindende Sequenz AFHYESQ enthalten ist (die bevorzugt die zweite extrazelluläre Schleife des AT₁-Rezeptors bzw. die Sequenz ID Nr. 1 enthält).

Die unspezifische Immunglobulinadsorption wird durchgeführt an einer Säule, die bevorzugt Schafs- bzw. Hühnerantikörper gegen die humanen Immunglobuline bzw. Protein A oder C1_q enthält.

Mit diesem Adsorber werden alle Ig des Blutplasmas, so auch die gegen den AT₁-Rezeptor gerichteten Autoantikörper, gebunden und eliminiert unter Verwendung einer geeigneten und dem Fachmann bekannten Apparatur.

Die am Beispiel der Präeklampsie beschriebene Erfindung ist gleichermaßen anwendbar für einige Fälle der malignen Hypertonie, bei denen ein Autoantikörper gefunden wird, der dasselbe Epitop (dieselbe Sequenz) erkennt.

Die Erfindung soll nachfolgend durch Ausführungsbeispiele näher erläutert werden.

Abb. 1:

Wirkung der Loops I – III des AT₁-Rezeptors auf die zellkontrahierende Aktivität der Autoantikörper (enthalten in der aus dem Serum von Präeklampsiepatientinnen isolierten γ -Globulinfraktion)

Die γ -Globulinfraktion an dem Serum von Präeklampsiepatientinnen erhöht die Schlagfrequenz der Herzmuskelzellen um $22 \pm x$ Schläge pro Minute (fiktiv). Werden die γ -Globulinfraktionen mit Peptiden, die diese Loops I – III entsprechenden Teile des AT₁-Rezeptors darstellen, vorinkubiert, und anschließend die Antikörper dem Zell-Testsystem zugesetzt, hemmen die Loop II-Peptide die Antikörper-Wirkung auf die Zellen.

Abb. 2:

Epitopanalyse von Loop II des AT₁-Rezeptors - Wirkung von Aminosäuresequenzen aus Loop II auf die Autoantikörper-vermittelten Zellstimulationen

Die γ -Globulinfraktion an dem Serum von Präeklampsiepatientinnen erhöht die Schlagfrequenz der Herzmuskelzellen. Die Aminosäuresequenz AFHYESQ aus Loop II inhibiert die Wirkung der Autoantikörper, nicht hingegen die Sequenzbereiche aus anderen Teilen vom Loop II.

3. Bioassay zum Nachweis der Antikörper

Zur Identifizierung und Charakterisierung der AT₁-Rezeptor Antikörper wurde ein sensitiver Bioassay eingesetzt. Es wurden spontan pulsierende Herzmyozyten genutzt, die auf eine Angiotensin II Stimulierung mit einer Steigerung der Schlagfrequenz reagierten. Dieser positiv chronotrope Effekt wurde durch den selektiven Antagonisten Losartan geblockt. Die Inkubation dieser Zellen mit dem Anti-AT₁-Rezeptor Autoantikörper führte ebenfalls zu einer Steigerung der Pulsationsrate, die durch Losartan unterbunden wurde. Des weiteren konnte dieser agonistische Effekt durch ein Peptid, das der zweiten extrazellulären Schleife des AT₁-Rezeptors entsprach neutralisiert werden.

Um auf der zweiten extrazellulären Schleifen des Angiotensin II AT₁-Rezeptors die Epitope der Autoantikörper zu identifizieren, wurde versucht mit kurzen sich überlappenden Peptiden die Anti- AT₁-Rezeptor Autoantikörper zu neutralisieren. Es zeigte sich, dass auf dieser extrazellulären Schleife des AT₁-Rezeptors von Hypertonikern zwei Epitope existieren, die in der Lage waren, die Wirkung des Antikörpers aufzuheben. Es handelte sich um die Epitope ENTNIT und AFHYESQ. Bei Präeklampsiepatienten wurde der über den AT₁-Rezeptor realisierte agonistische Effekt der Antikörper nur durch das Peptid AFHYESQ neutralisiert. Dieses Epitop besitzt bei dieser Erkrankung eine besondere Bedeutung, da es bei allen untersuchten Patientinnen identifiziert wurde. Die funktionsanalogen Peptide SHFYQTR und GYYFDTN waren ebenfalls in der Lage die Antikörper zu neutralisieren Tab.I.

Tab.I Patientenantikörper vorbehandelt mit Peptid

Patient Nr.	Antikörper 1:40	+ Peptid		
		AFHYESQ	SHFYQTR	GYYFDTN
1	19,6±1,90	1,2±0,84	0,8±1,16	2,4±0,72
2	20,0±1,90	1,6±1,24	0,8±0,80	2,8±1,20

Patentansprüche

1. Peptide des AT₁-Rezeptors, vorzugsweise bestehend aus 5 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Aminosäuren sowie ihre Varianten, die ein Epitop bilden und Autoantikörper binden können, die bei Präeklampsie und maligner Hypertonie vorkommen.
2. Peptide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ganz oder teilweise oder als Variante der SEQ ID Nr. 1 AFHYESQ aufgebaut sind.
3. Peptide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ganz oder teilweise oder als Variante der funktionsanalogen Peptide mit der Aminosäuresequenz AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT aufgebaut sind.
4. Antikörper, die gegen das Epitop des AT₁-Rezeptors gerichtet sind, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Peptide gemäß Anspruch 1 bis 3 erkennen.
5. Antikörper nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Peptide der SEQ ID Nr. 1 bzw. funktionsanaloge Peptide mit der Aminosäuresequenz AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT bzw. ihre Varianten erkennen.
6. Verwendung des ganzen humanen AT₁-Rezeptors oder Teilen davon, mindestens enthaltend die Aminosäuresequenz AFHYESQ oder Teilen davon oder von funktionsanalogen Peptiden zur Bindung pathologischer, funktionell aktiver Autoantikörper, zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken bei Krankheiten mit positivem Antikörperstatus, insbesondere der Präeklampsie.
7. Verwendung nach Anspruch 6. dadurch gekennzeichnet, daß Autoantikörperbindende Varianten sowie funktionsanaloge Peptide von AFHYESQ benutzt werden.
8. Verwendung nach Anspruch 6 und 7. dadurch gekennzeichnet, daß rekombinant hergestellte Autoantikörperbindende Rezeptorteile des AT₁-Rezeptors sowie funktionsanaloge Peptide verwendet werden.
9. Verwendung nach Anspruch 6 bis 8. dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäuresequenz AFHYESQ sowie funktionsanaloge Peptide oder Varianten davon enthaltende Moleküle löslich oder festphasengebunden zum direkten oder

indirekten (kompetitiven) Antikörpernachweis in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut verwendet werden.

10. Verwendung nach Anspruch 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäuresequenz AFHYESQ sowie funktionsanaloge Peptide oder Varianten davon enthaltende Moleküle festphasengebunden zur Bindung und Elimination der pathologischen, funktionell aktiven Autoantikörper in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, also zur Immunglobulinadsorption verwendet werden.
11. Verwendung nach Anspruch 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäuresequenz AFHYESQ sowie funktionsanaloge Peptide oder Varianten davon enthaltende Moleküle festphasengebunden zur Bindung und Elimination der pathologischen, funktionell aktiven Autoantikörper in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, also zur Immunglobulinadsorption verwendet werden.
12. Verwendung nach Anspruch 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäuresequenz AFHYESQ sowie funktionsanaloge Peptide oder Varianten davon enthaltende Moleküle festphasengebunden zur Bindung und Elimination der pathologischen, funktionell aktiven Autoantikörper in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, also zur Immunglobulinadsorption in Kombination mit unspezifischer (Gesamtimmunglobulin-bindenden Liganden) verwendet werden.
13. Bindung und Elimination der pathologischen, funktionell aktiven Autoantikörper in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, durch Verwendung unspezifischer Adsorbiermoleküle wie Protein A, Protein G, anti-human-Immunglobuline sowie Gesamt-immunglobulin-bindende Liganden wie Aminosäuren, insbesondere L-Tryptophan oder Peptide.
14. Verwendung von Peptiden, mindestens enthaltend die Aminosäuresequenz AFHYESQ sowie funktionsanaloge Peptide zur Immunisierung von Säugetieren zum Zwecke der Gewinnung poly- und monoklonaler Antikörper.
15. Verwendung von Antikörpern, die gegen die Aminosäuresequenz AFHYESQ und funktionsanaloge Peptide gerichtet sind, zur Immunisierung von Säugetieren zum Zwecke der Gewinnung antiidiotypischer Antikörper.
16. Antigenes Mittel zum Nachweis von Präeklampsie bzw. der malignen Hypertonie, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens ein Peptid gemäß der Ansprüche 1

bis 3, vorzugsweise der SEQ ID Nr. 1, enthält.

17. Immunogenes Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens ein Peptid gemäß der Ansprüche 1 bis 3, vorzugsweise der SEQ ID Nr. 1, enthält, das die Produktion von Antikörpern, die fähig sind, Autoantigene bei Präeklampsie oder maligner Hypertonie zu erkennen, induziert.
18. Testkit zur Bestimmung von Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörpern zum Nachweis von Präeklampsie oder maligner Hypertonie, enthaltend mindestens ein Peptid gemäß Anspruch 1 bis 3.
19. Verfahren zum Nachweis von Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörpern in biologischen Flüssigkeiten, dadurch gekennzeichnet, daß man die zu untersuchende Probe mit mindestens einem Peptid der Ansprüche 1 bis 3 in Kontakt bringt oder einer Verbindung dieser Peptide mit einem Trägermaterial unter solchen Bedingungen, die eine Antigen-Antikörper-Reaktion zulassen und den Nachweis mittels an sich bekannter chemischer oder physikalischer Methoden führt.
20. Verwendung der Peptide gemäß Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung therapeutischer Mittel gegen Präeklampsie oder maligne Hypertonie.

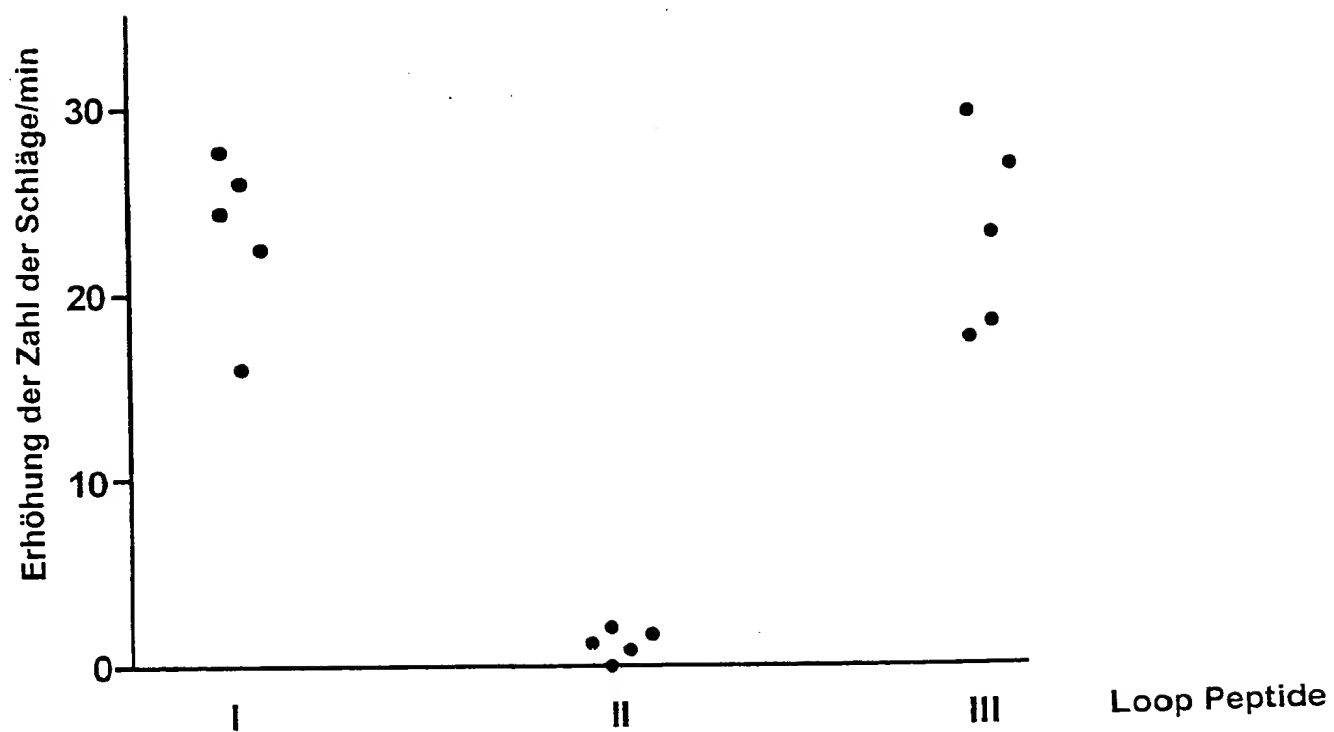


Abb. 1

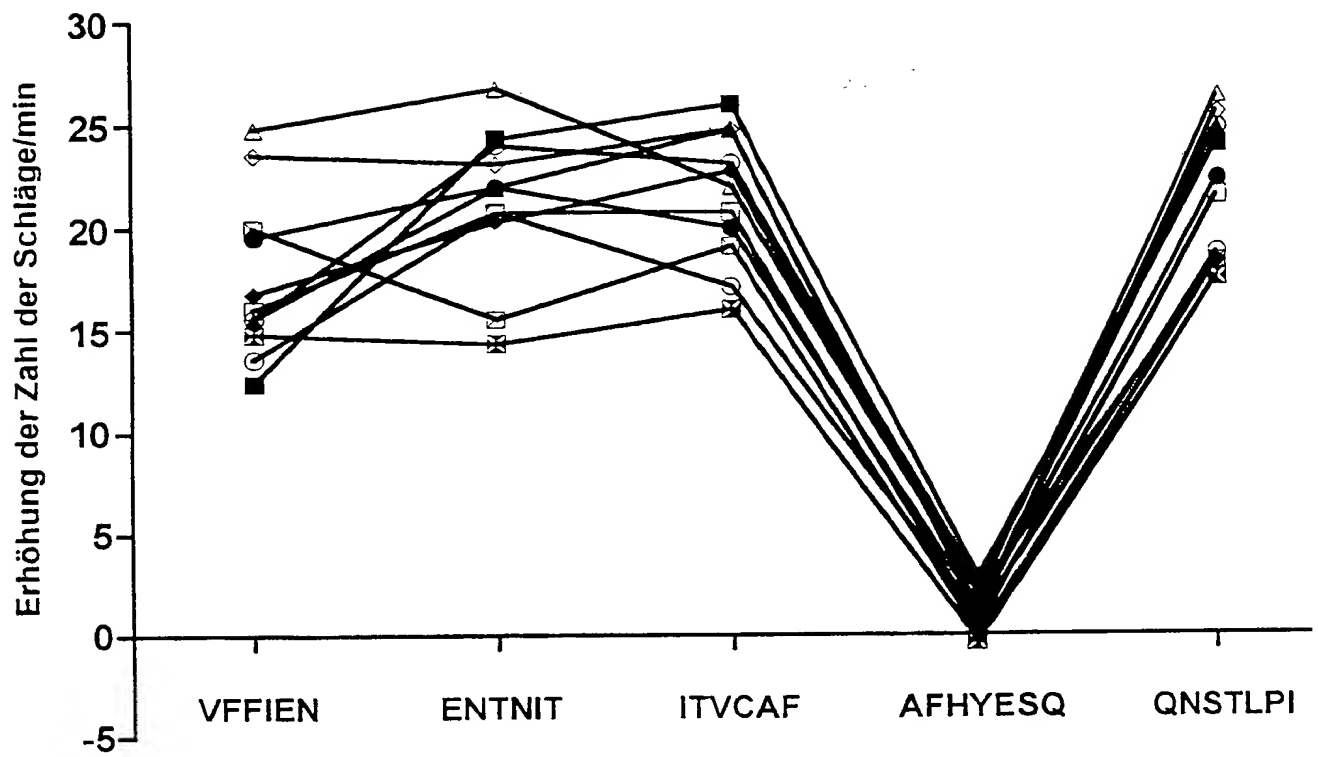


Abb. 2

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Juli 2000 (06.07.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/39154 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 14/705,
16/28, A61K 38/17, 39/395, G01N 33/68, A61P 37/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/04112

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Dezember 1999 (22.12.1999)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
198 60 320.7 24. Dezember 1998 (24.12.1998) DE
199 54 305.4 11. November 1999 (11.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKU-
LARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10,
D-13125 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WALLUKAT, Gerd
[DE/DE]; Wolkensteinstrasse 4, D-13129 Berlin (DE).
HOMUTH, Volker [DE/DE]; Pestalozzistrasse 39,
D-16321 Schönow (DE). LUFT, Friedrich [DE/DE];
Karower Strasse 22, D-16341 Schwanebeck (DE).

(74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; Robert-Rössle-Strasse 10,
D-13125 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasis-
ches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 21. September 2000

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 15. Februar 2001

(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 07/2001 vom 15. Februar 2001,
Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PEPTIDES OF THE AT₁ RECEPTOR AND THEIR USE FOR PREECLAMPSIA AND MALIGN HYPERTENSION

(54) Bezeichnung: PEPTIDE DES AT₁-REZEPTORS UND IHRE VERWENDUNG BEI PRÄEKLAMPSIE UND MALIGNER
HYPERTONIE

(57) Abstract: The invention relates to peptides of the AT₁ receptor and their use for eliminating specifically binding, cell-physio-
logically active, pathological antibodies in preeclampsia. The inventive peptides are further used for the diagnosis of preeclampsia.
According to the invention, peptides having the sequence AFHYESQ, AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN or ENTNIT are pre-
ferred.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Peptide des AT₁-Rezeptors und ihre Verwendung zur Elimination von spezifisch
bindenden, zellphysiologisch aktiven, pathologischen Antikörpern bei Präeklampsie sowie für ihren diagnostischen Nachweis. Be-
vorzugt sind Peptide mit der Sequenz AFHYESQ, AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT.

WO 00/39154 A3

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07K 14/705, 16/28, A61K 38/17, 39/395, G01N 33/68, A61P 37/02		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/39154 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 2000 (06.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/04112 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1999 (22.12.99) (30) Prioritätsdaten: 198 60 320.7 24. Dezember 1998 (24.12.98) DE 199 54 305.4 11. November 1999 (11.11.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WALLUKAT, Gerd [DE/DE]; Wolkensteinstrasse 4, D-13129 Berlin (DE). HOMUTH, Volker [DE/DE]; Pestalozzistrasse 39, D-16321 Schönnow (DE). LUFT, Friedrich [DE/DE]; Karower Strasse 22, D-16341 Schwanebeck (DE). (74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 21. September 2000 (21.09.00)	
(54) Title: PEPTIDES OF THE AT ₁ RECEPTOR AND THEIR USE FOR PREECLAMPSIA AND MALIGN HYPERTENSION (54) Bezeichnung: PEPTIDE DES AT ₁ -REZEPTORS UND IHRE VERWENDUNG BEI PRÄEKLAMPSIE UND MALIGNER HYPER- TONIE (57) Abstract The invention relates to peptides of the AT ₁ receptor and their use for eliminating specifically binding, cell-physiologically active, pathological antibodies in preeclampsia. The inventive peptides are further used for the diagnosis of preeclampsia. According to the invention, peptides having the sequence AFHYESQ, AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN or ENTNIT are preferred. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft Peptide des AT ₁ -Rezeptors und ihre Verwendung zur Elimination von spezifisch bindenden, zellphysiologisch aktiven, pathologischen Antikörpern bei Präeklampsie sowie für ihren diagnostischen Nachweis. Bevorzugt sind Peptide mit der Sequenz AFHYESQ, AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 99/04112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K14/705 C07K16/28 A61K38/17 A61K39/395 G01N33/68
A61P37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K G01N A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 18, 3 May 1999 (1999-05-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 232600, FU, MICHAEL LX ET AL: "Immunohistochemical localization of angiotensin II receptors (AT1) in the heart with anti-peptide antibodies showing a positive chronotropic effect" XP002140152 abstract & RECEPT. CHANNELS (1998), 6(2), 99-111 , 1998, --- -/--	1-5, 14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 June 2000

Date of mailing of the international search report

29/06/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/04112

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 20, 18 May 1998 (1998-05-18) Columbus, Ohio, US; abstract no. 240905, POPKOV, MIKHAIL ET AL: "Multidrug-resistance drug-binding peptides generated by using a phage display library" XP002140153 abstract & EUR. J. BIOCHEM. (1998), 251(1/2), 155-163 ,1998,	1
X	WO 94 25482 A (EVANS HERBERT J ;KINI R MANJUNATHA (SG)) 10 November 1994 (1994-11-10) siehe Seq.-ID 105 page 37, line 26 -page 38, line 7	1,2,6
X	G. SCHNEIDER ET AL.: "Peptide design by artificial neural networks and computer-based evolutionary search" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 95, 13 October 1998 (1998-10-13), pages 12179-12184, XP002140151 WASHINGTON US page 12179, right-hand column, last paragraph -page 12181, right-hand column, paragraph 1; figure 1	1,6, 8-13,20
P,X	DE 198 26 442 A (AFFINA IMMUNTECHNIK GMBH) 9 December 1999 (1999-12-09) the whole document	1,6, 8-13,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/04112

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9425482 A	10-11-1994	AU 6770794 A	21-11-1994
		CA 2161108 A	10-11-1994
		US 5952465 A	14-09-1999
		US 5965698 A	12-10-1999
		US 5948887 A	07-09-1999
		US 5928896 A	27-07-1999
DE 19826442 A	09-12-1999	AU 5150499 A	20-12-1999
		WO 9962933 A	09-12-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/04112

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K14/705 C07K16/28 A61K38/17 A61K39/395 G01N33/68
A61P37/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K A61K G01N A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 18, 3. Mai 1999 (1999-05-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 232600, FU, MICHAEL LX ET AL: "Immunohistochemical localization of angiotensin II receptors (AT1) in the heart with anti-peptide antibodies showing a positive chronotropic effect" XP002140152 Zusammenfassung & RECEPT. CHANNELS (1998), 6(2), 99-111 , 1998, --- -/-	1-5, 14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Juni 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fuhr, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 20, 18. Mai 1998 (1998-05-18) Columbus, Ohio, US; abstract no. 240905. POPKOV, MIKHAIL ET AL: "Multidrug-resistance drug-binding peptides generated by using a phage display library" XP002140153 Zusammenfassung & EUR. J. BIOCHEM. (1998), 251(1/2), 155-163, 1998, ----	1
X	WO 94 25482 A (EVANS HERBERT J ;KINI R MANJUNATHA (SG)) 10. November 1994 (1994-11-10) siehe Seq.-ID 105 Seite 37, Zeile 26 -Seite 38, Zeile 7 ----	1,2,6
X	G. SCHNEIDER ET AL.: "Peptide design by artificial neural networks and computer-based evolutionary search" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, Bd. 95, 13. Oktober 1998 (1998-10-13), Seiten 12179-12184, XP002140151 WASHINGTON US Seite 12179, rechte Spalte, letzter Absatz -Seite 12181, rechte Spalte, Absatz 1; Abbildung 1 ----	1,6, 8-13,20
P,X	DE 198 26 442 A (AFFINA IMMUNTECHNIK GMBH) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) das ganze Dokument -----	1,6, 8-13,20

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/04112

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9425482 A	10-11-1994	AU 6770794 A	21-11-1994
		CA 2161108 A	10-11-1994
		US 5952465 A	14-09-1999
		US 5965698 A	12-10-1999
		US 5948887 A	07-09-1999
		US 5928896 A	27-07-1999
DE 19826442 A	09-12-1999	AU 5150499 A	20-12-1999
		WO 9962933 A	09-12-1999

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation
09/865967

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT/MDC 9818	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE99/04112	International filing date (<i>day/month/year</i>) 22 December 1999 (22.12.99)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 24 December 1998 (24.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/705, 16/28, A61K 38/17, 39/395, G01N 33/68, A61P 37/02		
Applicant MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>3</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input checked="" type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input checked="" type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 July 2000 (20.07.00)	Date of completion of this report 23 March 2001 (23.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/04112

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-8, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-19, filed with the letter of 21 December 2000 (21.12.2000),
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/2,2/2, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE99/04112

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See the supplemental sheet.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/04112

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX IV.3

Since peptides containing the sequence AFHYESQ have already been described in the prior art (see Box V of this preliminary examination report), the question arises of whether the peptides claimed in the present application are linked by a common inventive concept, as required by PCT Rule 13.1-13.3, or should be assigned to individual inventions. In the latter case, the present application would comprise at least five different inventions not linked by a general inventive concept.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 99/04112**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	7-11, 13, 14, 18, 19	YES
	Claims	1-6, 12, 15-17	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-19	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11, 15-19	YES
	Claims	12-14 (see Box VIII.2)	NO

2. Citations and explanations

Novelty:

WO-A-94/25482 (D1) describes peptides which comprise a peptide containing the sequence shown in SEQ. ID. No. 1 (see D1, page 38, SEQ. ID. No. 105). The subject matter of Claims 1, 2 and 15-17 is therefore anticipated by D1. Claim 6 is also not novel over D1 (see page 37, last paragraph). Moreover, the teaching of Chemical Abstracts, Vol. 130, No. 18, 3 May 1999 (D2), also appears to anticipate the subject matter of Claims 1-5.

Claim 12, which concerns the elimination of the auto-antibodies defined in Claims 4 and 5 in bodily fluids using unspecified adsorber molecules, such as peptides, cannot be acknowledged to be novel either (see e.g. G. Schneider, PNAS, Vol. 95, 13 October 1998 (D3)).

For the sake of completeness, it is further noted that the content of D3 also anticipates Claim 1 because of the variants contained in Claim 1. In addition, the present wording of the claims ("contain") cannot clearly exclude the possibility that the complete receptor is covered by the claims.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/04112

In short, it is noted that Claims 1-6, 12 and 15-17 do not meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

Inventive step:

The present application can be considered to address the problem of providing AT1-receptor peptides suitable for therapeutic purposes, in particular for eliminating autoantibodies. This problem was solved by providing the claimed peptides AFHYESQ, AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN, ENTNIT. However, these sequences cannot be considered inventive in relation to the teaching of documents D1 and D3, but only as alternatives which are obvious to a person skilled in the art. Consequently, the subject matter of Claims 1-19 does not meet the requirement of PCT Article 33(3).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The subject matter of the newly filed Claims 2, 3, 6-11, 13 and 14 does not meet the requirements of EPC Article 34(2)(a) for the following reasons:

Regarding Claim 2, it is noted that no basis can be found in the originally filed application documents for the expression "slightly modified form".

It is also noted that no basis can be found in the original application documents for the expressions used in Claim 3, "at least", "or at least one of these sequences in identical or slightly modified form".

The original application did not describe a use as per Claims 6-11, 13 and 14 of the peptides as per present Claim 3; the original application documents described only the use of the peptide AFHYESQ (see e.g. the original Claim 6). Consequently, an objection is raised to the newly filed Claims 6-11, 13 and 14 under EPC Article 34(2)(a).

These amendments have therefore not been taken into account for the assessment of the novelty, inventive step and clarity of the claims.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 99/04112

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claim 1 is ambiguous and hence unclear; it is not clear whether the functional definition, "which form an epitope and can bound auto-antibodies produced during pre-eclampsia and malign hypertension", applies only to the claimed peptide variants or also to the claimed AT1 receptor peptides. Moreover, Claim 1 indicates only a result to be achieved without defining the technical features (e.g. amino acid sequence) which would enable this result to be achieved (see PCT Guidelines, Chapter III, 4.8).
2. Claims 12-14 concern a subject matter which, in the opinion of the Examiner, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no expert opinion is established regarding the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).
3. The present application does not contain any data regarding the therapeutic applicability of the claimed peptides. Consequently, the claims related to therapeutic methods are not supported by technical information (PCT Articles 5 and 6).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 27 MAR 2001

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCT/MDC 9818	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/04112	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 24/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K14/705		
Anmelder MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 20/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 23.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter SCHEFFZYK, I Tel. Nr. +49 89 2399 8602 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-8 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-19 eingegangen am 21/12/2000 mit Schreiben vom 18/12/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/2,2/2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).
siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist
☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- ☒ alle Teile.
☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	7-11,13,14,18,19
	Nein: Ansprüche	1-6,12, 15-17
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-19
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-11,15-19
	Nein: Ansprüche	12-14 (see section VIII/2).)

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

SEKTION IV-----

Da Peptide enthaltend die Sequenz AFHYESQ im Stand der Technik bereits beschrieben sind (siehe SEKTION V des vorliegenden vorläufigen Prüfungsberichts) ergibt sich die Frage, ob die in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Peptide durch ein gemeinsames erfinderisches Konzept miteinander verknüpft sind wie Regel 13.1-13.3 PCT fordert, oder ob dadurch die beanspruchten Peptide einzelnen Erfindungen zuzuordnen sind. Im letzteren Fall würde vorliegende Anmeldung mindestens 5 verschiedene Erfindungen umfassen, die nicht durch ein allgemeines erfinderisches Konzept verbunden wären.

SEKTION V-----

Neuheit:

Peptide enthaltend ein Peptid, das die in SEQ.ID.NR. 1 gezeigte Sequenz enthält werden in WO 94/25482 (1) beschrieben (siehe (1), Seite 38, SEQ.ID.Nr. 105). Der Gegenstand der Ansprüche 1, 2, 15-17 ist somit von (1) neuheitsschädlich getroffen. Auch Anspruch 6 ist gegenüber (1) nicht neu (siehe Seite 37, letzter Absatz). Darüberhinaus scheint auch die Lehre des Chemical Abstracts, vol. 130, no. 18, 03.05.99 (2) den Gegenstand der Ansprüche 1-5 neuheitsschädlich vorwegzunehmen.

Neuheit des Anspruchs 12, der sich auf die Elimination der in den Ansprüchen 4 und 5 definierten Autoantikörper in Körperflüssigkeiten mittels unspezifischer Adsorpermoleküle wie z.B. Peptide bezieht, kann auch nicht anerkannt werden (siehe z.B. G. Schneider, PNAS, Bd. 95, 13.10.98 (3)).

Vollständigkeitshalber wird ferner festgestellt, dass aufgrund der von Anspruch 1 umfassten Varianten auch der Inhalt von (3) für Anspruch 1 neuheitsschädlich ist. Zudem kann aufgrund der vorliegenden Formulierung der Ansprüche ("enthalten") nicht eindeutig ausgeschlossen werden, dass der komplette Rezeptor von den Ansprüchen umfasst wird.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass Ansprüche 1-6, 12, 15-17 nicht die Erfordernisse des Art. 33(2)(3) PCT erfüllen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Erfinderische Tätigkeit:

Die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung kann in der Bereitstellung von AT1-Rezeptor Peptiden gesehen werden, die für therapeutische Zwecke, insbesondere zur Elimination von Autoantikörpern geeignet sind. Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen Peptide AFHYESQ, AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN, ENTNIT gelöst. Im Hinblick auf die Lehre der Entgegenhaltungen (1) und (3) kann die Bereitstellung dieser Sequenzen jedoch nicht als erfinderisch betrachtet werden sondern lediglich als für einen Fachmann naheliegende Alternativen. Demnach erfüllt der Gegenstand der Ansprüche 1-19 nicht das Erfordernis des Art. 33(3) PCT.

SEKTION VI-----

DE-A-1 9826 442

SEKTION VII-----

Der Gegenstand der neu-eingereichten Ansprüche 2, 3, 6-11, 13 und 14 erfüllt nicht die Erfordernisse des Art. 34(2)(a) EPÜ aus folgenden Gründen:

- Betreffend Anspruch 2 wird festgestellt, dass für den Ausdruck "leicht abgewandelter Form" keine Basis in den ursprünglich eingereichten Anmeldungsunterlagen zu finden ist.
- Ferner wird für die in Anspruch 3 verwendeten Begriffe "mindestens", "oder mindestens eine dieser Sequenzen in identischer oder leicht abgewandelter Form" keine Basis in den ursprünglichen Anmeldungsunterlagen gefunden.
- Peptide gemäß des vorliegenden Anspruchs 3 wurden gemäß der ursprünglichen Anmeldung nicht in einer Verwendung gemäß den Ansprüchen 6-11 und 13 und 14 verwendet; lediglich die Verwendung des Peptids AFHYESQ wurde in den ursprünglichen Anmeldungsunterlagen beschrieben (siehe z.B. ursprünglicher Anspruch 6). Demnach ergibt sich für die neu-eingereichten Ansprüche 6-11 und 13 und 14 ein Einwand unter Art. 34(2)(a) EPÜ.

Diese Änderungen wurden demnach bei der Beurteilung der Neuheit, erfinderischen Tätigkeit und Klarheit der Ansprüche nicht berücksichtigt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

SEKTION VIII-----

- 1). Anspruch 1 ist zweideutig und somit unklar: es ist unklar, ob sich die funktionelle Definition "die ein Epitop bilden und Autoantikörper binden können, die bei Präeklampsie und maligner Hypertonie vorkommen" lediglich in Verbindung mit den beanspruchten Peptidvarianten zu lesen ist oder auch im Zusammenhang mit den beanspruchten Peptiden des AT1 Rezeptors. Darüberhinaus gibt Anspruch 1 nur ein zu erreichendes Ergebnis an, ohne technische Merkmale (z.B. Aminosäuresequenz) zu definieren, welche geeignet wären dieses Ergebnis zu erreichen (siehe Richtlinie C-III 4.8 PCT).
- 2). Die Ansprüche 12- 14 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).
- 3). Die vorliegende Anmeldung enthält hinsichtlich der therapeutischen Verwendbarkeit der beanspruchten Peptide keinerlei Daten. Demnach sind Ansprüche, die sich auf therapeutische Verfahren beziehen nicht durch technische Informationen gestützt (Art. 5 und 6 PCT).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Patentansprüche

1. Peptide des AT₁-Rezeptors, vorzugsweise bestehend aus 5 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Aminosäuren sowie ihre Varianten, die ein Epitop bilden und Autoantikörper binden können, die bei Präeklampsie und maligner Hypertonie vorkommen.
2. Peptide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der SEQ ID Nr. 1 AFHYESQ bestehen oder diese Sequenz in identischer oder leicht abgewandelter Form enthalten.
3. Peptide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus mindestens einer der Aminosäuresequenzen AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT bestehen oder mindestens eine dieser Sequenzen in identischer oder leicht abgewandelter Form enthalten.
4. Antikörper, die gegen das Epitop des AT₁-Rezeptors gerichtet sind, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Peptide gemäß Anspruch 1 bis 3 erkennen.
5. Antikörper nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Peptide der SEQ ID Nr. 1 bzw. Peptide mit der Aminosäuresequenz AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT erkennen.
6. Verwendung des humanen AT₁-Rezeptors, vorzugsweise der Peptide gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, zur Herstellung von Mitteln zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken bei Krankheiten mit positivem Antikörperstatus, insbesondere der Präeklampsie.
7. Verwendung nach Anspruch 6. dadurch gekennzeichnet, daß Autoantikörperbindende Peptide gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 benutzt werden.
8. Verwendung nach Anspruch 6 und 7. dadurch gekennzeichnet, daß rekombinant hergestellte autoantikörperbindende Rezeptorteile des AT₁-Rezeptors sowie der Peptide gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 verwendet werden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

9. Verwendung nach Anspruch 6 bis 8. dadurch gekennzeichnet, daß Peptide gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und/oder Moleküle, die diese Peptide enthalten, löslich oder festphasengebunden zum direkten oder indirekten (kompetitiven) Antikörperrnachweis in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut verwendet werden.
10. Verwendung nach Anspruch 6 bis 9. dadurch gekennzeichnet, daß Peptide gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und/oder Moleküle, die diese Peptide enthalten, festphasengebunden zur Bindung und Elimination der pathologischen, funktionell aktiven Autoantikörper in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, also zur Immunglobulinadsorption verwendet werden.
11. Verwendung nach Anspruch 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäuresequenzen und/oder Moleküle, die diese Sequenzen enthalten, festphasengebunden zur Bindung und Elimination der pathologischen, funktionell aktiven Autoantikörper in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, also zur Immunglobulinadsorption in Kombination mit unspezifischer (Gesamtimmunglobulin-bindenden Liganden) verwendet werden.
12. Bindung und Elimination der pathologischen, funktionell aktiven Autoantikörper gemäß den Ansprüchen 4 und 5 in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, durch Verwendung unspezifischer Adsorbermoleküle wie Protein A, Protein G, anti-human-Immunglobuline sowie Gesamtimmunglobulin-bindende Liganden wie Aminosäuren, insbesondere L-Tryptophan oder Peptide.
13. Verwendung von Peptiden, mindestens enthaltend eine der Aminosäuresequenzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Immunisierung von Säugetieren zum Zwecke der Gewinnung poly- und monoklonaler Antikörper.
14. Verwendung von Antikörpern, die gegen die Aminosäuresequenzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 gerichtet sind, zur Immunisierung von Säugetieren zum Zwecke der Gewinnung antiidiotypischer Antikörper.
15. Antigenes Mittel zum Nachweis von Präeklampsie bzw. der malignen Hypertonie, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens ein Peptid gemäß der Ansprüche 1 bis 3, vorzugsweise der SEQ ID Nr. 1, enthält.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

16. Immunogenes Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens ein Peptid gemäß der Ansprüche 1 bis 3, vorzugsweise der SEQ ID Nr. 1, enthält, das die Produktion von Antikörpern, die fähig sind, Autoantigene bei Präeklampsie oder maligner Hypertonie zu erkennen, induziert.
17. Testkit zur Bestimmung von Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörpern zum Nachweis von Präeklampsie oder maligner Hypertonie, enthaltend mindestens ein Peptid gemäß Anspruch 1 bis 3.
18. Verfahren zum Nachweis von Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörpern in biologischen Flüssigkeiten, dadurch gekennzeichnet, daß man die zu untersuchende Probe mit mindestens einem Peptid der Ansprüche 1 bis 3 in Kontakt bringt oder einer Verbindung dieser Peptide mit einem Trägermaterial unter solchen Bedingungen, die eine Antigen-Antikörper-Reaktion zulassen und den Nachweis mittels an sich bekannter chemischer oder physikalischer Methoden führt.
19. Verwendung der Peptide gemäß Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung therapeutischer Mittel gegen Präeklampsie oder maligne Hypertonie.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/868967

JC18 Rec'd PCT/PTO 22 JUN 2001

9

Patentansprüche

1. Peptide des AT₁-Rezeptors, vorzugsweise bestehend aus 5 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Aminosäuren sowie ihre Varianten, die ein Epitop bilden und Autoantikörper binden können, die bei Präeklampsie und maligner Hypertonie vorkommen.
2. Peptide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der SEQ ID Nr. 1 AFHYESQ bestehen oder diese Sequenz in identischer oder leicht abgewandelter Form enthalten.
3. Peptide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus mindestens einer der Aminosäuresequenzen AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT bestehen oder mindestens eine dieser Sequenzen in identischer oder leicht abgewandelter Form enthalten.
4. Antikörper, die gegen das Epitop des AT₁-Rezeptors gerichtet sind, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Peptide gemäß Anspruch 1 bis 3 erkennen.
5. Antikörper nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Peptide der SEQ ID Nr. 1 bzw. Peptide mit der Aminosäuresequenz AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN oder ENTNIT erkennen.
6. Verwendung des humanen AT₁-Rezeptors, vorzugsweise der Peptide gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, zur Herstellung von Mitteln zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken bei Krankheiten mit positivem Antikörperstatus, insbesondere der Präeklampsie.
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Autoantikörperbindende Peptide gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 benutzt werden.
8. Verwendung nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß rekombinant hergestellte autoantikörperbindende Rezeptorteile des AT₁-Rezeptors sowie der Peptide gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 verwendet werden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

9. Verwendung nach Anspruch 6 bis 8. dadurch gekennzeichnet, daß Peptide gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und/oder Moleküle, die diese Peptide enthalten, löslich oder festphasengebunden zum direkten oder indirekten (kompetitiven) Antikörpernachweis in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut verwendet werden.
10. Verwendung nach Anspruch 6 bis 9. dadurch gekennzeichnet, daß Peptide gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 und/oder Moleküle, die diese Peptide enthalten, festphasengebunden zur Bindung und Elimination der pathologischen, funktionell aktiven Autoantikörper in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, also zur Immunglobulinadsorption verwendet werden.
11. Verwendung nach Anspruch 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäuresequenzen und/oder Moleküle, die diese Sequenzen enthalten, festphasengebunden zur Bindung und Elimination der pathologischen, funktionell aktiven Autoantikörper in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, also zur Immunglobulinadsorption in Kombination mit unspezifischer (Gesamtimmunglobulin-bindenden Liganden) verwendet werden.
12. Bindung und Elimination der pathologischen, funktionell aktiven Autoantikörper gemäß den Ansprüchen 4 und 5 in Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, durch Verwendung unspezifischer Adsorbermoleküle wie Protein A, Protein G, anti-human-Immunglobuline sowie Gesamtimmunglobulin-bindende Liganden wie Aminosäuren, insbesondere L-Tryptophan oder Peptide.
13. Verwendung von Peptiden, mindestens enthaltend eine der Aminosäuresequenzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Immunisierung von Säugetieren zum Zwecke der Gewinnung poly- und monoklonaler Antikörper.
14. Verwendung von Antikörpern, die gegen die Aminosäuresequenzen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 gerichtet sind, zur Immunisierung von Säugetieren zum Zwecke der Gewinnung antiidiotypischer Antikörper.
15. Antigenes Mittel zum Nachweis von Präeklampsie bzw. der malignen Hypertonie, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens ein Peptid gemäß der Ansprüche 1 bis 3, vorzugsweise der SEQ ID Nr. 1, enthält.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

16. Immunogenes Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens ein Peptid gemäß der Ansprüche 1 bis 3, vorzugsweise der SEQ ID Nr. 1, enthält, das die Produktion von Antikörpern, die fähig sind, Autoantigene bei Präeklampsie oder maligner Hypertonie zu erkennen, induziert.
17. Testkit zur Bestimmung von Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörpern zum Nachweis von Präeklampsie oder maligner Hypertonie, enthaltend mindestens ein Peptid gemäß Anspruch 1 bis 3.
18. Verfahren zum Nachweis von Anti-AT₁-Rezeptor-Antikörpern in biologischen Flüssigkeiten, dadurch gekennzeichnet, daß man die zu untersuchende Probe mit mindestens einem Peptid der Ansprüche 1 bis 3 in Kontakt bringt oder einer Verbindung dieser Peptide mit einem Trägermaterial unter solchen Bedingungen, die eine Antigen-Antikörper-Reaktion zulassen und den Nachweis mittels an sich bekannter chemischer oder physikalischer Methoden führt.
19. Verwendung der Peptide gemäß Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung therapeutischer Mittel gegen Präeklampsie oder maligne Hypertonie.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Patent claims

1. Peptides of the AT₁ receptor, preferably comprising 5 to 30, preferably 5 to 10 amino acids as well as their variants, which can form an epitope and bind auto-antibodies occurring in preeclampsia and malign hypertension.
2. Peptides according to Claim 1, wherein they are either constructed totally or partially or as a variant of SEQ ID no. 1 AFHYESQ.
3. Peptides according to Claim 1, wherein they are either constructed totally or partially or as a variant of the function-analog peptides with the amino acid sequence AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN or ENTNIT.
4. Antibodies directed against the epitope of the AT₁ receptor, wherein they recognise the peptides according to Claims 1 to 3.
5. Antibodies according to Claim 4, wherein they recognise the peptides of SEQ ID no. 1 or function-analog peptides with the amino acid sequence AVHYQSN, SHFYQTR, GYYFDTN or ENTNIT or their variants, as the case may be.
6. Use of the entire human AT₁ receptor or parts thereof at least containing the amino acid sequence AFHYESQ or parts thereof or of function-analog peptides for binding pathological, functionally active auto-antibodies for diagnostic and therapeutic purposes in diseases with a positive antibody status, in particular preeclampsia.
7. Use according to Claim 6, wherein auto-antibody binding variants as well as function-analog peptides of AFHYESQ are used.
8. Use according to Claims 6 and 7, wherein recombinantly produced, auto-antibody binding receptor parts of the AT₁ receptor as well as function-analog peptides are used.
9. Use according to Claims 6 to 8, wherein molecules containing the amino acid sequence AFHYESQ as well as function-analog peptides or variants thereof are used soluble or bound to a solid phase for direct or indirect (competitive) detection of antibodies in body fluids, in particular blood.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10. Use according to Claims 6 to 9, wherein molecules containing the amino acid sequence AFHYESQ as well as function-analog peptides or variants thereof are used bound to a solid phase for binding and elimination of the pathological, functionally active auto-antibodies in body fluids, in particular blood, i.e. for immunoglobulin adsorption.
11. Use according to Claims 6 to 10, wherein molecules containing the amino acid sequence AFHYESQ as well as function-analog peptides or variants thereof are used bound to a solid phase for binding and elimination of the pathological, functionally active auto-antibodies in body fluids, in particular blood, i.e. for immunoglobulin adsorption.
12. Use according to Claim 6 to 11, wherein molecules containing the amino acid sequence AFHYESQ as well as function-analog peptides or variants thereof are used bound to a solid phase for binding and elimination of the pathological, functionally active auto-antibodies in body fluids, in particular blood, i.e. for immunoglobulin adsorption in combination with inspecific (overall immunoglobulin binding ligands).
13. Binding and elimination of the pathological, functionally active auto-antibodies in body fluids, in particular blood, by use of unspecific adsorber molecules such as protein A, protein G, anti-human immunoglobulin as well as overall immunoglobulin binding ligands such as amino acids, in particular L-tryptophane or peptides.
14. Use of peptides at least containing the amino acid sequence AFHYESQ as well as function-analog peptides for the immunisation of mammals for the purpose of obtaining polyclonal and monoclonal antibodies.
15. Use of antibodies aimed against the amino acid sequence AFHYESQ and function-analog peptides for immunisation of mammals for the purpose of obtaining anti-idiotypal antibodies.
16. Antigenic agent for detection of preeclampsia and malign hypertension, wherein it contains at least one peptide according to Claims 1 to 3, preferably SEQ ID no. 1.
17. Immunogenic agent, wherein it contains at least one peptide according to Claims 1 to 3, preferably SEQ ID no. 1, which induces the production of antibodies ca-

THIS PAGE BLANK (13/02/2011)

pable of recognising auto-antigens in preeclampsia or malignant hypertension.

18. Test kit to determine anti-AT₁ receptor antibodies for proof of preeclampsia or malignant hypertension, containing at least one peptide according to Claim 1 to 3.
19. Method to detect anti-AT₁ receptor antibodies in biological fluids, wherein the sample to be examined is brought into contact with at least one peptide of Claims 1 to 3 or with a combination of these peptides with a carrier material under conditions permitting an antigen-antibody reaction and rendering proof by means of physical or chemical methods known per se.
20. Use of the peptides according to Claim 1 to 3 for production of therapeutic agents against preeclampsia or malignant hypertension.

THIS PAGE BLANK (USPTO)